

YOĞUN BAKIM HASTASINDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI

DR ALPAY AZAP

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD

Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları Yeterli mi?

Farmakokinetik

Uygulanan ilaca vücudun etkisi

Farmakodinamik

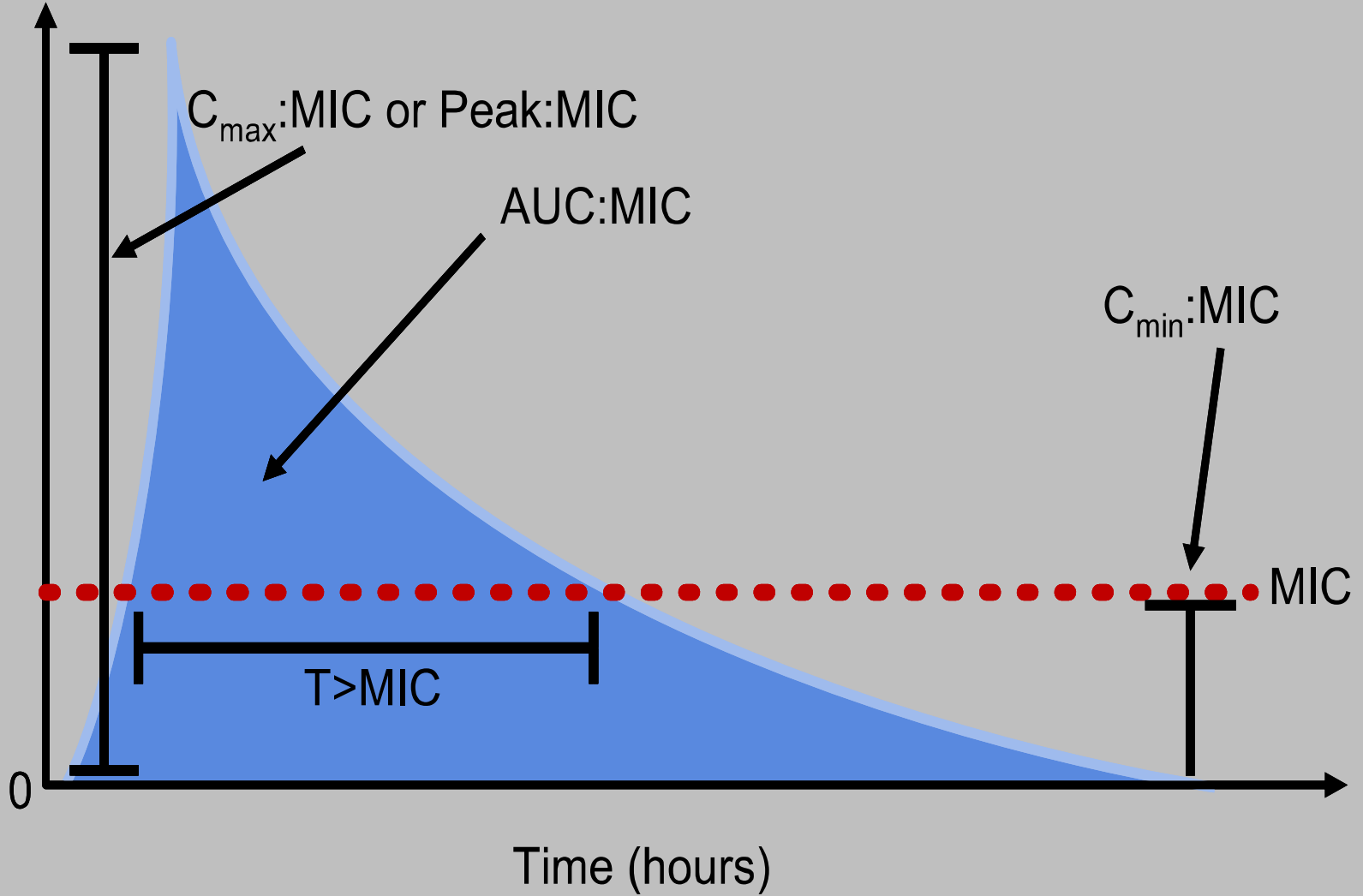
Uygulanan ilacın vücuda etkisi

Farmakodinamik

Minimal İnhibitör Konsatrasyon (MİK):

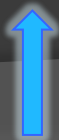
- ☹ İnvitro belirlenir
- ☹ Statik bir parametredir
- ☹ Öldürücü etkiyi göstermez
- ☹ 18-24 saat sonundaki durumu gösterir
- ☹ Antibiyotik sonrası etkiyi göstermez

Concentration



Asıl etkiyi gösteren serbest ilaç!

Proteine bağlanma



Etkin konsantrasyon



$C_{\max}$ / MİK

Florokinolonlar
Aminoglikozitler
Metronidazol
Telitromisin
Daptomisin
Q/D

T / MİK

Penisilinler
Sefalosporinler
Aztreonam
Karbapenemler
Vankomisin
Eritromisin
Klaritromisin
Linezolid
Tigesiklin
Doksisiklin
Klindamisin

AUC / MİK

Florokinolonlar
Vankomisin
Tigesiklin
Aminoglikozitler
Azitromisin
Linezolid
Tetrasiklinler
Q/D

Belirleyici Olan MİK ?

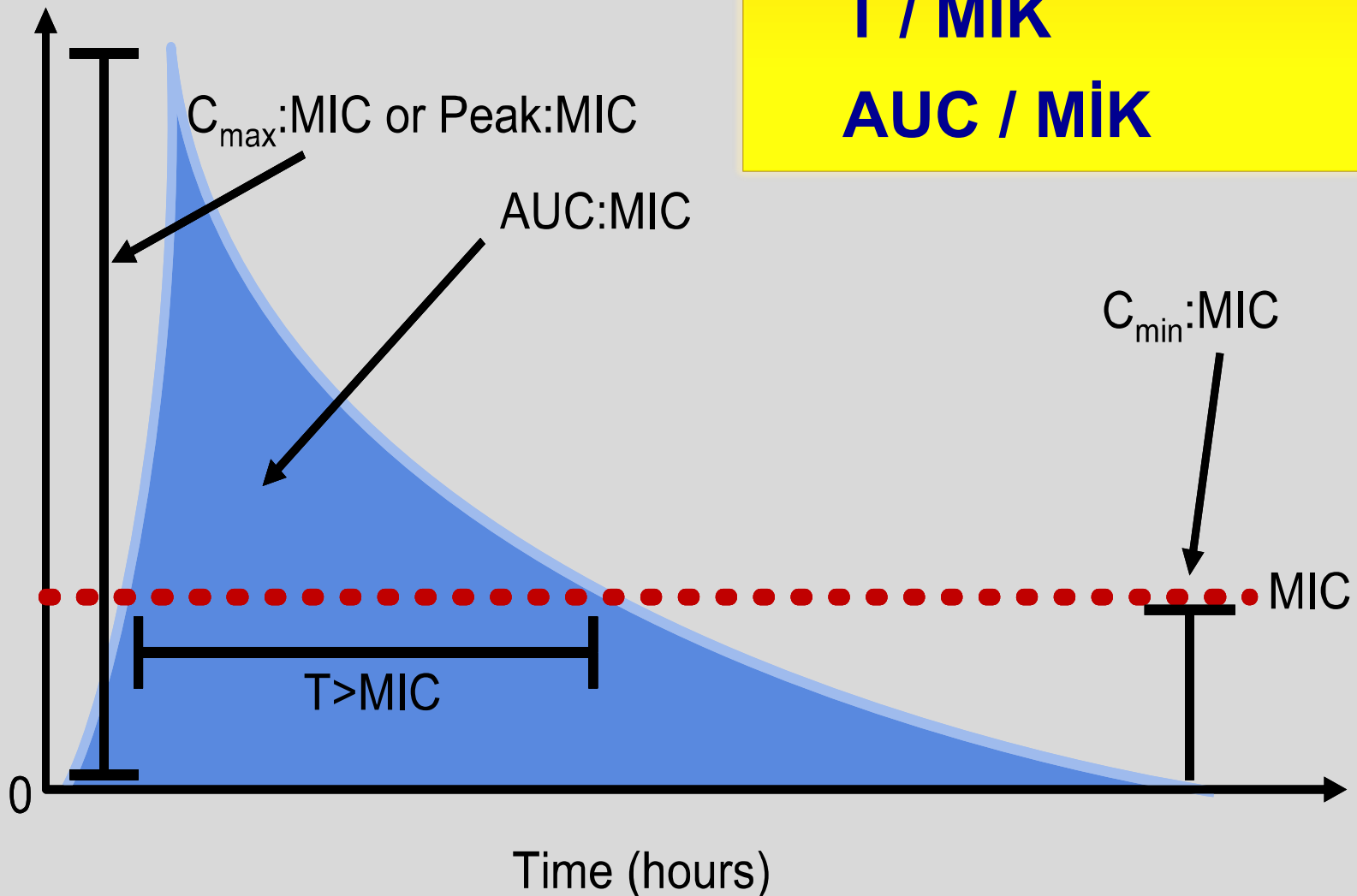
FD PARAMETRELER

$C_{\max} / \text{MİK}$

$T / \text{MİK}$

$\text{AUC} / \text{MİK}$

Concentration



Hidrofilik Antibiyotikler

Düşük Vd
Böbrekten eliminasyon
Düşük hücre içi
penetrasyon



Artmış Vd
Artmış / azalmış klirens
Azalmış intersitisyel
penetrasyon

Aminoglikozitler
Beta-laktamlar
Linezolid
Glikopeptidler
Kolistin
Daptomisin

Lipofilik Antibiyotikler

Yüksek Vd
KC'den eliminasyon
Yüksek hücre içi
penetrasyon



Değişmeyen Vd
Artmış / azalmış klirens
Değişmeyen intersitisyel
penetrasyon

Kinolonlar
Makrolidler
Linkozamidler
Tigesiklin

**KRİTİK
HASTA**

Yoğun Bakım Hastasında Fk Değişiklikler

$$T_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{CL}$$

Klirens arttıkça AB yarı ömrü azalır

Dağılım hacmi arttıkça AB yarı ömrü uzar

Yoğun Bakım Hastasında hem Vd hem Klirens Değişir

Yoğun Bakım Hastasında Fk Değişiklikler

Dağılım Hacmi (Vd) Artar:

Kapiller kaçak

Vazodilatasyon

Hipoalbuminemi

Mekanik ventilasyon

Cerrahi drenler

Yanık

Plazmaferez vb.

Agresif sıvı tdv.

Hidrofilik ilaçların plazma düzeyi düşer

Lipofilik ilaçların plazma düzeyi değişmez

Yoğun Bakım Hastasında Fk Değişiklikler

Klirens Artar

Hiperdinamik Şok
İnotrop ajanlar
Cerrahi hastalar
Travma hastaları
Yanık



Hidrofilik ilaçların plazma
düzeyi düşer

Klirens Azalır

Hipodinamik Şok
Organ yetmezlikleri
Dahili hastalar



Hidrofilik ilaçların plazma
düzeyi artar

Yoğun Bakım Hastasında Fk Değişiklikler

Klirens Artar

Hiperdinamik Şok
İnotrop ajanlar
Cerrahi hastalar
Travma hastaları
Yanık



Hidrofilik ilaçların plazma
düzeyi düşer

Klirens Azalır

Hipodinamik Şok
Organ yetmezlikleri
Dahili hastalar



Hidrofilik ilaçların plazma
düzeyi artar

Hipoalbuminemi

Serbest ilaç konsantrasyonu artar, Etki ???

Klirens artmış ise AB çabuk tükenir:

Seftriakson: %95 proteine bağlanır

YBÜ hastasında Vd %100, klirens %90 artmış

J Antimicrob Chemother 2001; 47:421– 429

Klirens azalmış ise toksik etkiler artar

Dokuya Ulaşma

Doku konsantrasyonları değişir

Mikrovasküler değişiklikler (vazokonst/vazodil), doku ödemi vb

MİK Faktörü

Dirençli/duyarlılığı azalmış mikroorganizmalarla infeksiyon
Fd hedeflere (AUC/ MİK, C_{max} /MİK, T/MİK) ulaşmak zor

Doğru Veri Eksikliği

Bireyler arası farklılıklar çok

Aynı bireyde farklı dönemde farklı değişiklikler

İlaç düzey takibi zorluğu, Fd hedeflerin takip edilememesi

Kritik hasta grubunun ilaç çalışmalarında az yer alması

Direnç önleyici konsantrasyon

Kombinasyon tedavilerinin etkisi

Monte Carlo Simülasyon Testi (MCS)

Kişiler arası farmakokinetik farklılıkları simüle ederek

$C_{\max}$, T ve AUC

tahmin etmeye yarayan matematik modelleme yöntemidir.

Hedef (FD) Değerlere Ulaşma Olasılığı (PTA)

Değişen MİK değerlerine karşılık konsantrasyon-zaman eğrisinde hedeflenen FD değerlere ulaşabilme olasılığı

BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

SÜRE BAĞIMLI ÖLDÜRÜCÜLER:

- ✓ Konsantrasyondan bağımsız etki
- ✓ PBP açılması anlık değil Zaman içerisinde gerçekleşir !
- ✓ T / MİK tüm beta-laktamlarda aynı değil

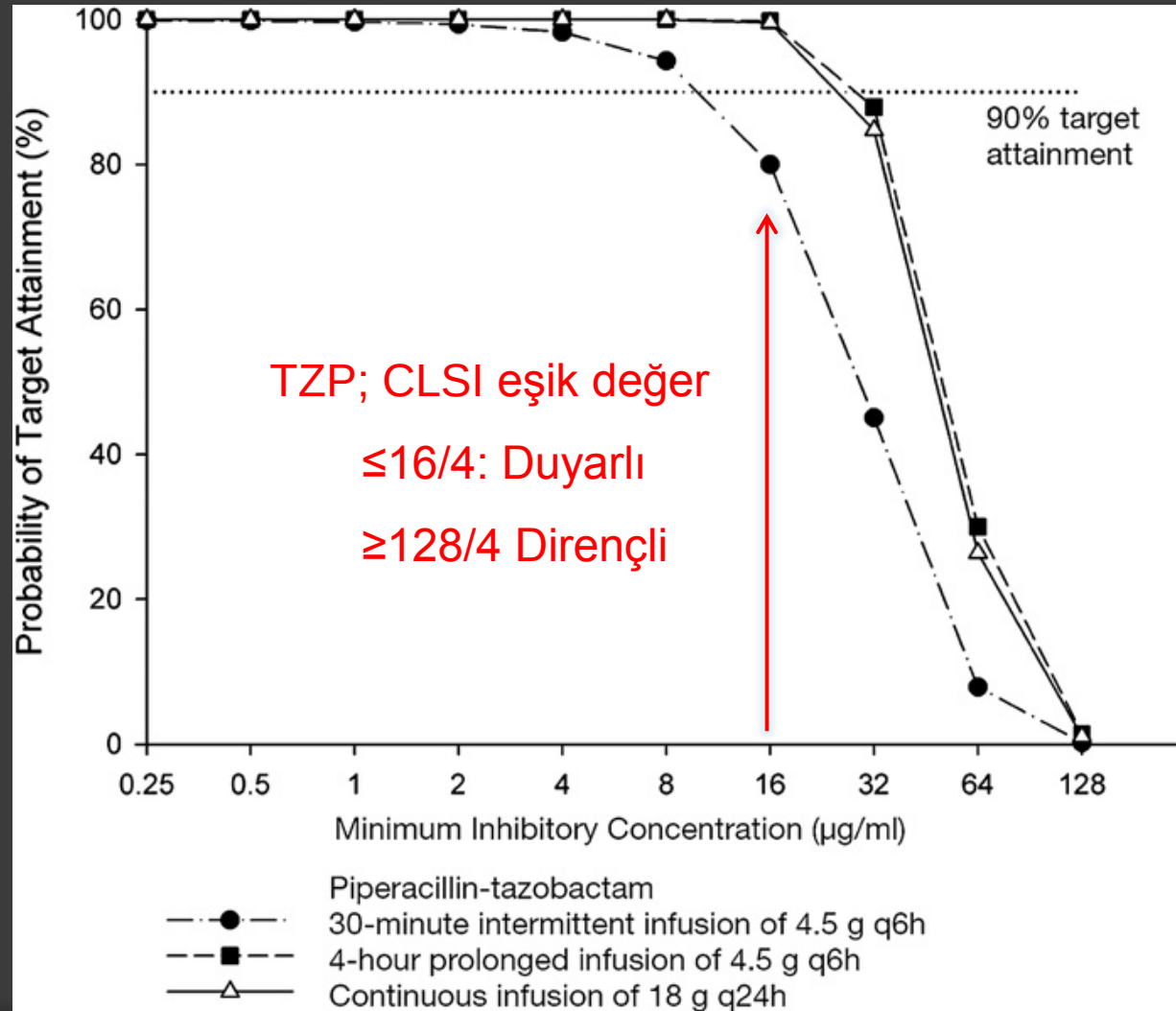
Statik etki:

Penisilin %30, Sefalosporinler %40, Karbapenemler %20

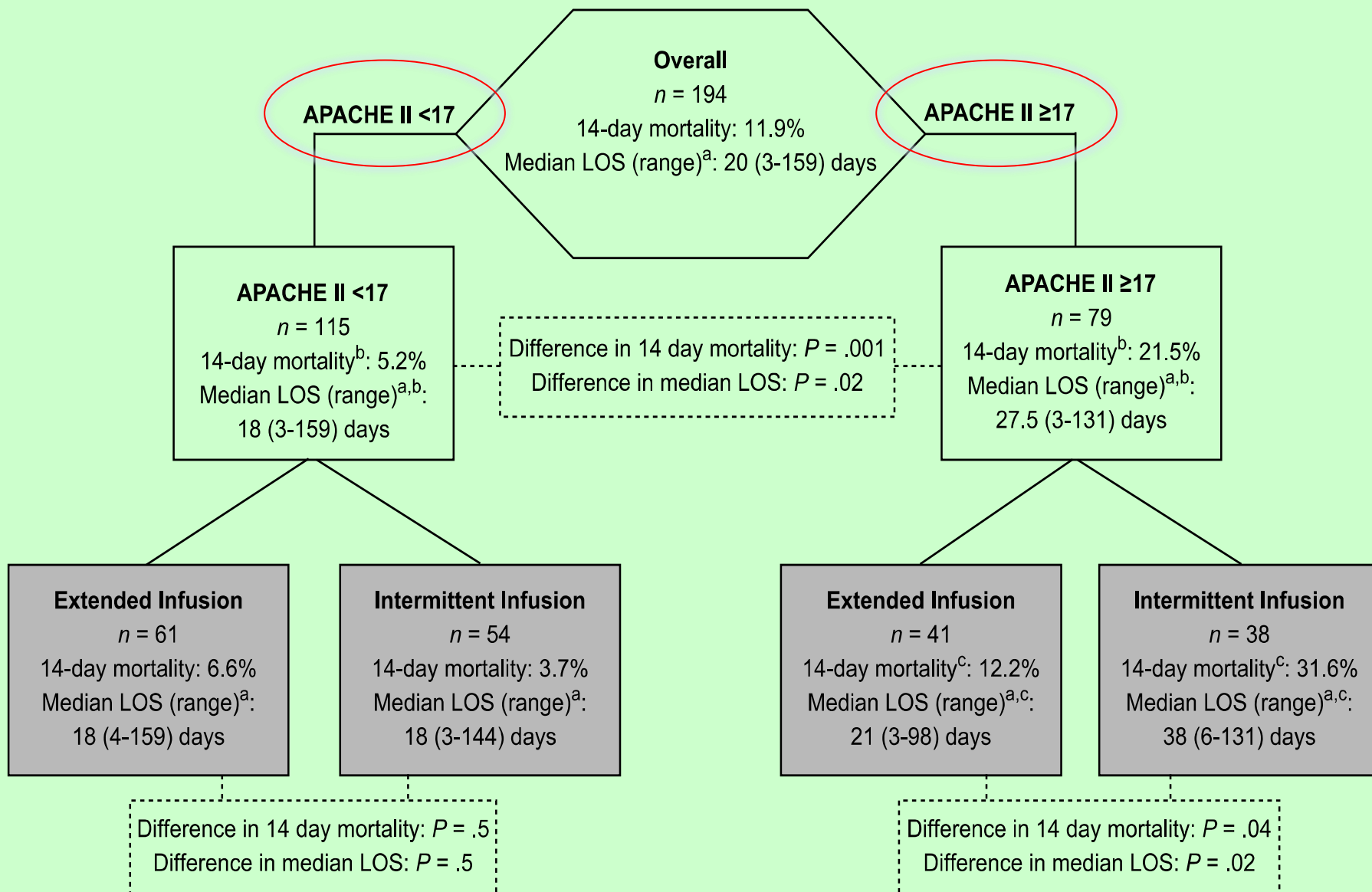
Sidal etki:

Penisilin %50, Sefalosporinler %60-70, Karbapenemler %40

Beta-laktamların Sürekli İnfüzyonu



TZP 4-6 x 3.375 0.5-1 saat infüzyon vs 3 x 3.375 4 saat infüzyon



Çok merkezli, retrospektif çalışma

YBÜ, Farklı Gram (-) patojenler

TZP aralıklı infüzyon vs sürekli infüzyon

Sağ kalımda 3 gün uzama, yatış süresinde kısalma

Pharmacotherapy 2011;31:767-75

Prospektif, HKP çalışması

Doz aralığının %70'i boyunca düzey ölçümü

MİK'in altına düşerse doz artırımı

Sağ kalımda uzama, yatış süresinde kısalma

Eur Resp J 2009;34:394-400

Meta-analiz sonuçları:

Beta-laktamların uzamış infüzyonunun klinik faydası YOK!!!

Crit Care Med 2009;37:2071-8

BMC Infect Dis 2011;11:8

Lancet Infect Dis 2005;5:581-9

Çalışmalar hafif seyirli hasta gruplarında

Farklı antibiyotikler bir arada değerlendirilmiş

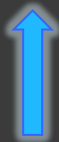
Aralıklı infüzyon yapılan hastalara daha yüksek doz AB verilmiş

Hasta seçimi önemli!

Ağır hastalar antibiyotiğe daha çok ihtiyaç duyar!

Granülositlerin öldürme kapasitesi:

1-2 log₁₀ CFU/gram/gün

Bakteri miktarı 

AB olan ihtiyaç 

Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis

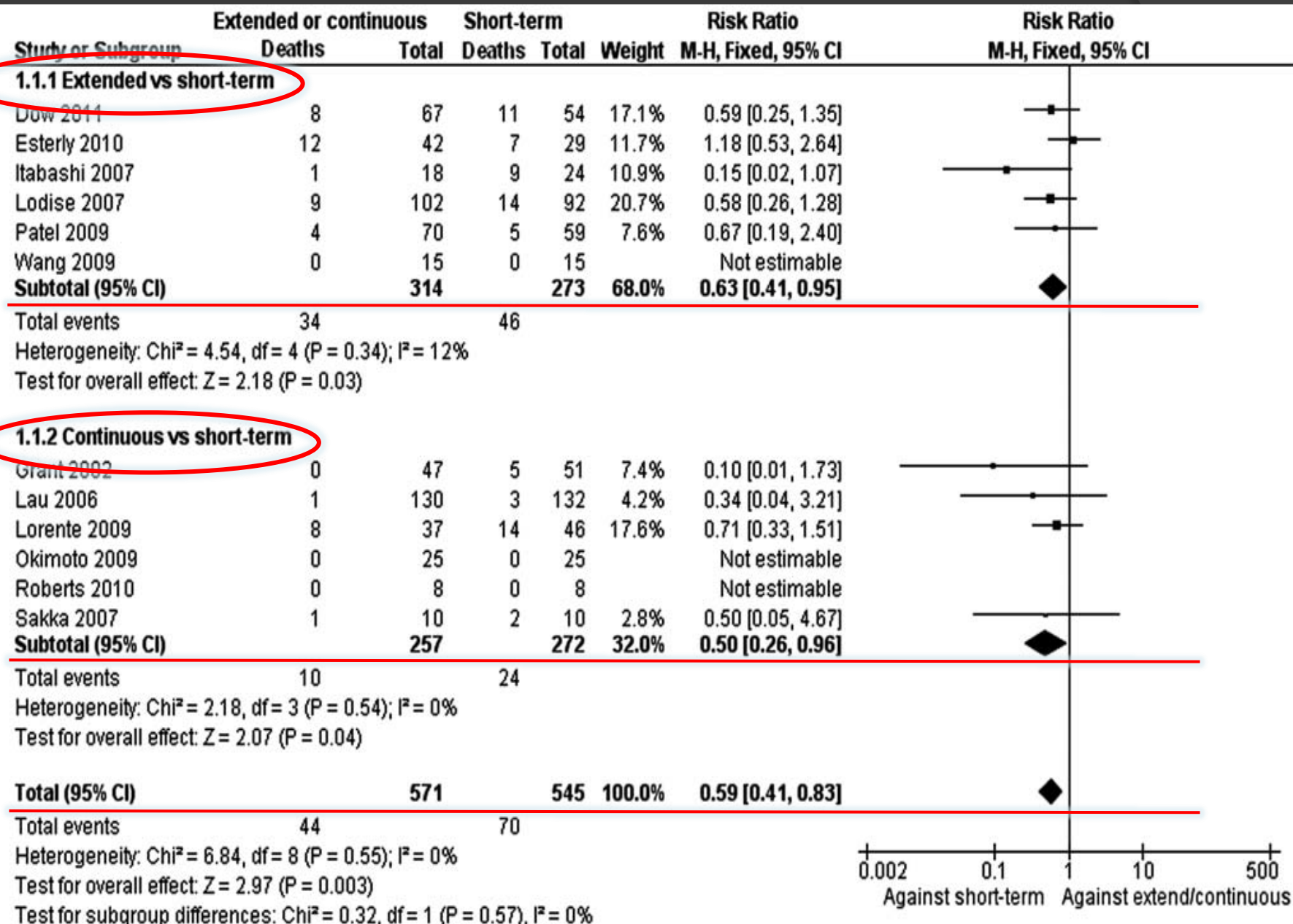
Matthew E. Falagas,^{1,2,4} Giannoula S. Tansarli,¹ Kazuro Ikawa,³ and Konstantinos Z. Vardakas^{1,2}

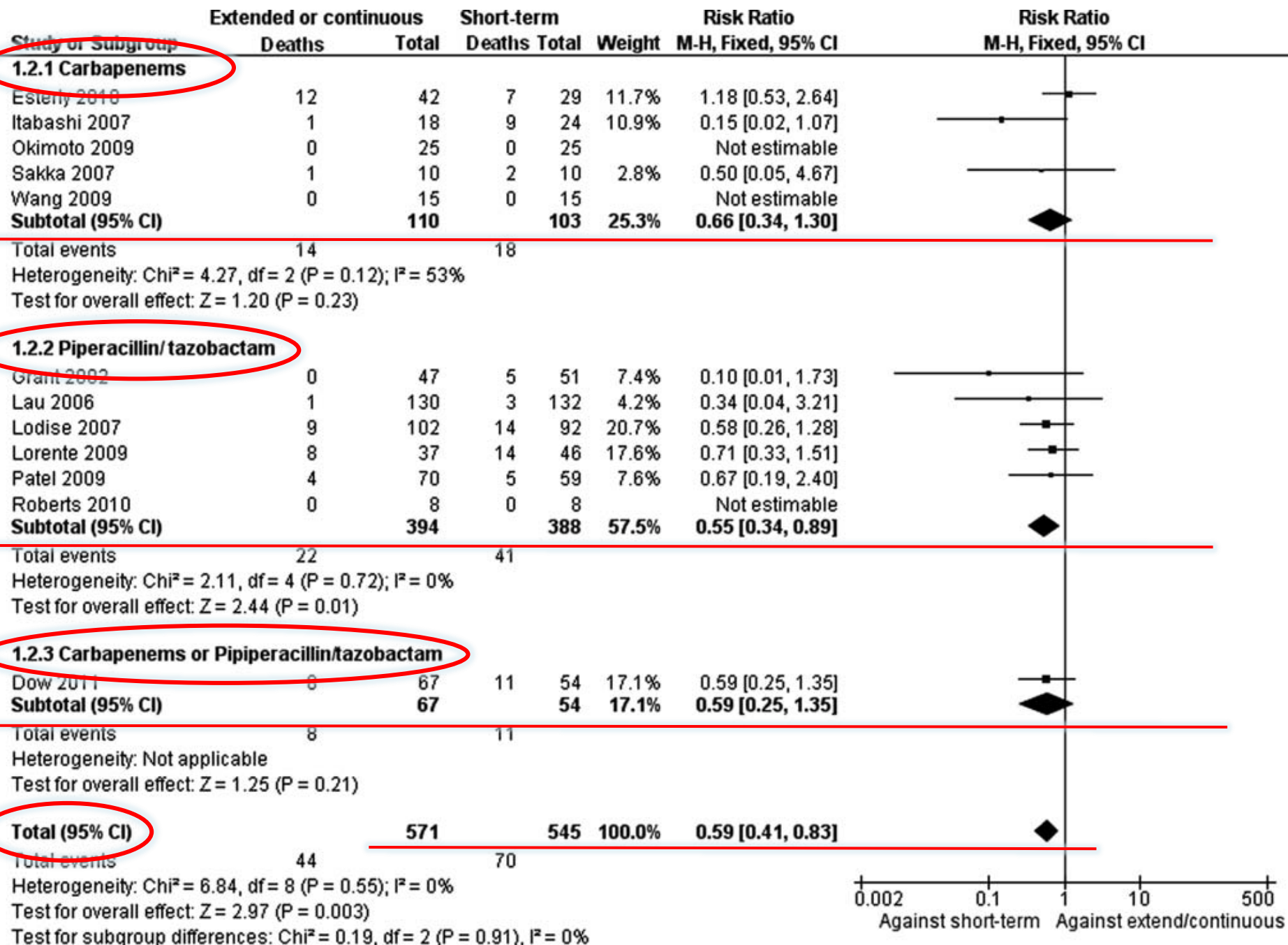
Metaanaliz: 14 çalışma 1229 hasta

Karbapenem ve TZP

İnfüzyon süresi: uzamış (>3 saat) veya sürekli (24 saat)
vs kısa (20-60 dk)

Mortalite:





Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis

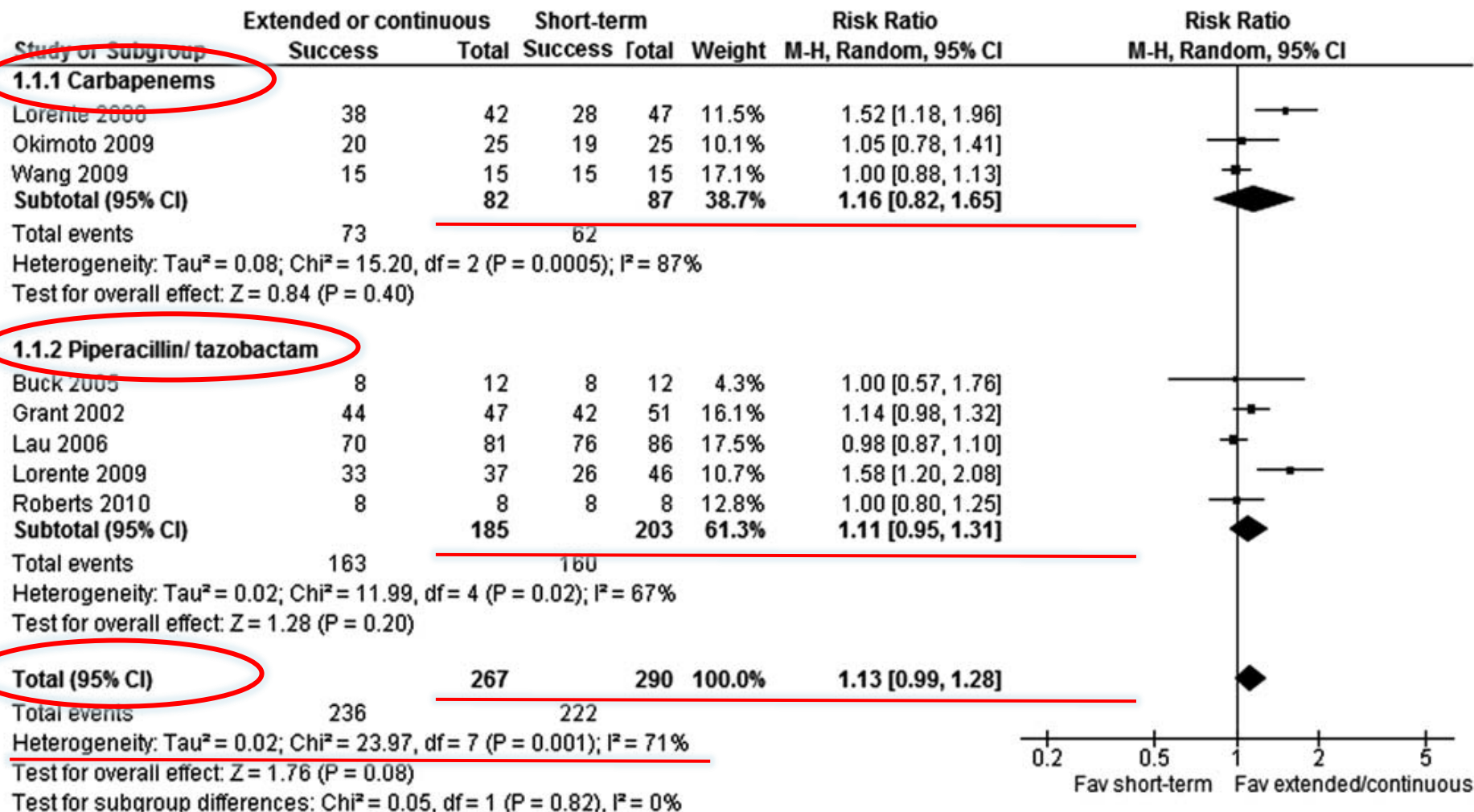
Matthew E. Falagas,^{1,2,4} Giannoula S. Tansarli,¹ Kazuro Ikawa,³ and Konstantinos Z. Vardakas^{1,2}

Pnömoni tdv. başarı:

225 hasta, kısa vs uzamış/sürekli infüzyon

RR = 0.50 (95% CI, 0.26-0.96)

Klinik yanıt ?



Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial

Joel M. Dulhunty,¹ Jason A. Roberts,¹ Joshua S. Davis,² Steven A. R. Webb,³ Rinaldo Bellomo,⁴ Charles Gomersall,⁵ Charudatt Shirwadkar,⁶ Glenn M. Eastwood,⁴ John Myburgh,⁷ David L. Paterson,⁸ and Jeffrey Lipman¹

Clinical Infectious Diseases 2013;56(2):236–44

Prospektif, çok merkezli (5 YBÜ), çift kör, RKÇ

TZP, TİK-Klav, Meropenem

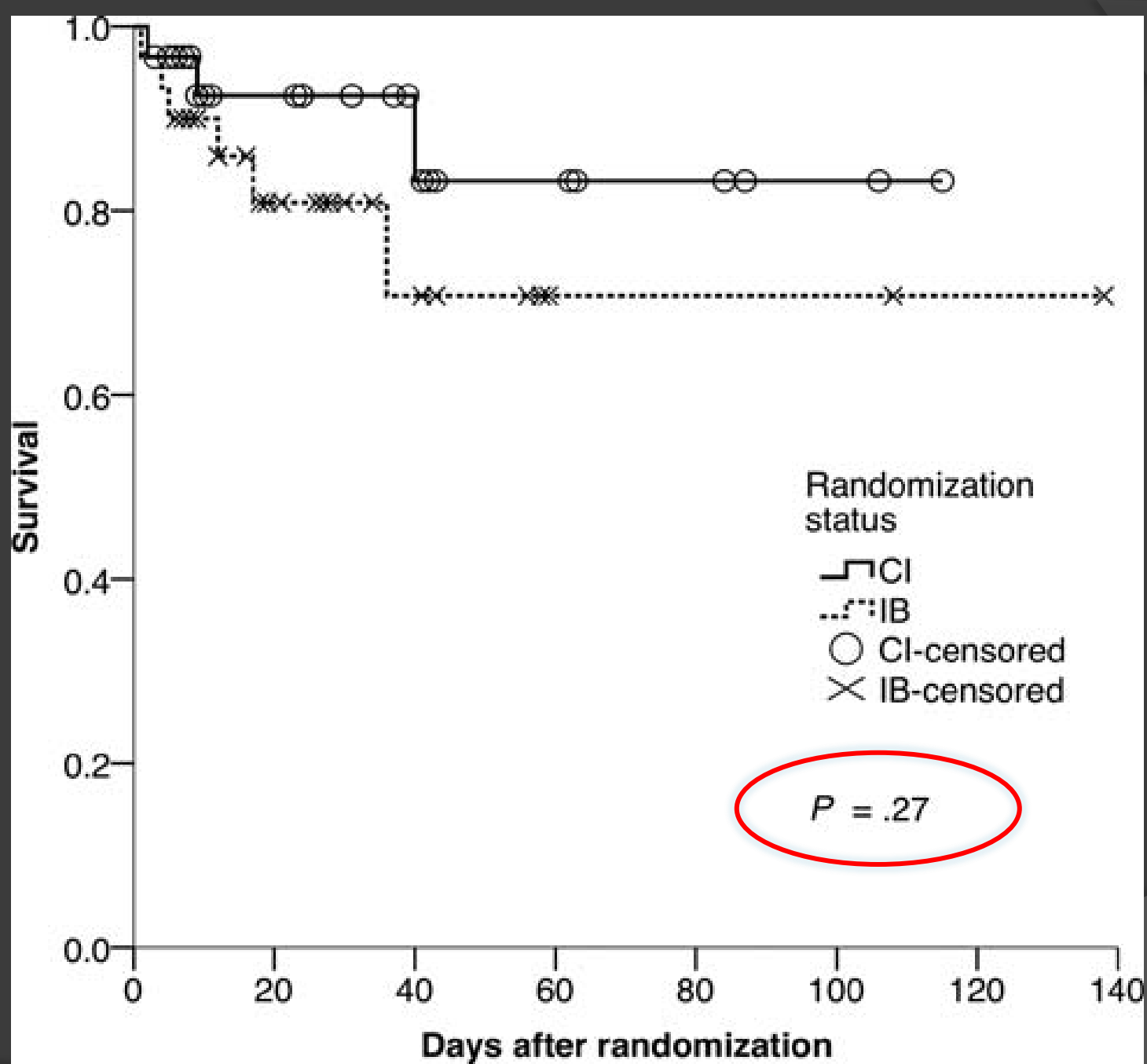
Septik şok gelişen 60 hasta: 30 hasta infüzyon, 30 hasta bolus

Tedavinin 3. ve 4. günlerinde serum plato düzeyleri ölçülmüş

Hedef: MİK üzerinde konsantrasyon elde etme

Table 4. Study Endpoints by Treatment Group

Endpoint	Intervention Group	Control Group	<i>P</i>
Plasma antibiotic concentration >MIC	18 (81.8%) ^a	6 (28.6%) ^a	.001
Clinical cure (test of cure date)	23 (76.7%)	15 (50.0%)	.032
Clinical cure (test of cure date with treatment exclusions)	21 (70.0%)	13 (43.3%)	.037
Clinical cure (last day of blinding)	9 (30.0%)	6 (20.0%)	.37
Time to clinical resolution (days)	11 (6.75–24.25) ^b	16.5 (7–28) ^b	.14
Time to resolution of CRP (days)	6 (2.5–22.5) ^c	5 (3–27) ^c	.79
ICU length of stay (postrandomization)	7.5 (4–12)	9 (5–14.25)	.50
ICU-free days			
All	19.5 (12.75–24)	17 (.75–22)	.14
ICU survivors	20.5 (16–24) ^d	18 (12.75–22) ^d	.22
ICU survival	28 (93.3%)	26 (86.7%)	.67
Hospital survival	27 (90.0%)	24 (80.0%)	.47



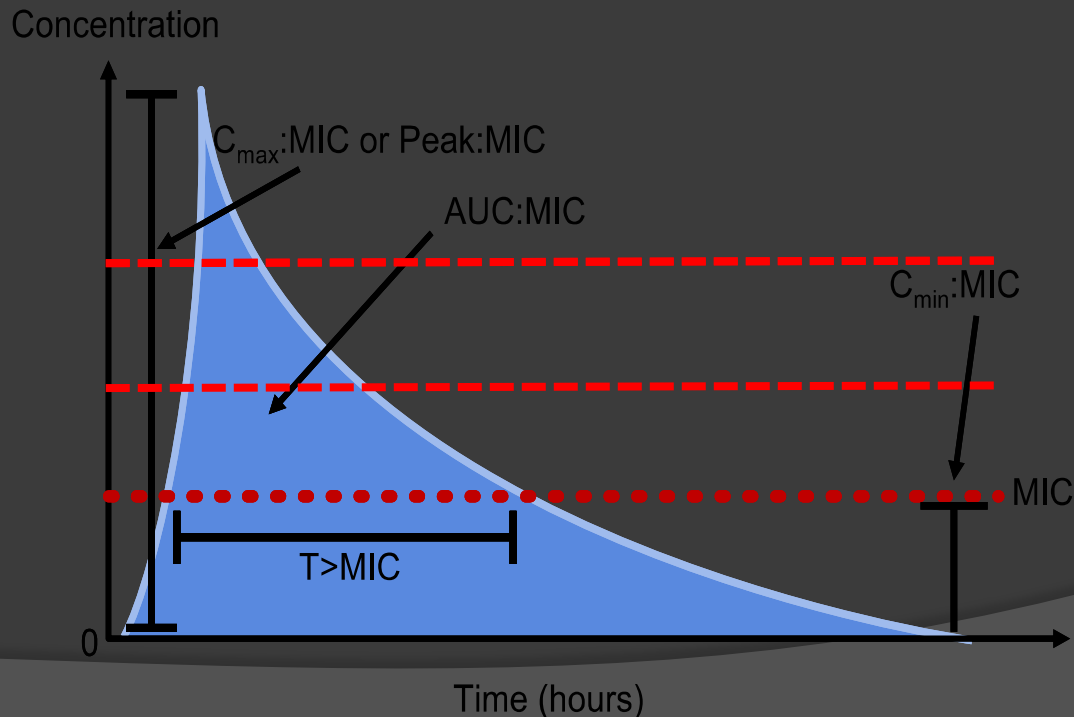
Hangisi Daha İyi ?

Uzamış İnfüzyon vs Sürekli İnfüzyon

MİK !!!

MİK yüksek ise sürekli infüzyon

MİK düşük ise fark yok



Personelin eğitimi

Bir damar yolunun bu işe ayrılması

İlacın stabilitesi

Crit Care Clin 27 (2011) 77–93

Table 1

Room temperature and refrigerator stability of commonly used beta-lactam antibiotics

Antibiotic	Concentration	Room Temperature (h) (25° C)	Refrigerated (d) (4° C–5° C)
Ampicillin	<30 mg/mL	8	3
Cefepime	<280 mg/mL	24	7
Ceftazidime	20 mg/mL	24	7
Ceftriaxone	100 mg/mL	72	10
Doripenem	20 mg/mL	24	10
Imipenem	5 mg/mL	4	1
Meropenem	20 mg/mL	4	1
Nafcillin	40 mg/mL	24	4
Oxacillin	100 mg/mL	24	3
Penicillin G	500,000 units/mL	24	7
Piperacillin-tazobactam	20 mg/mL	24	7

KİNOLOK GRUBU ANTİBİYOTİKLER

Konsantrasyona bağı etki gösterirler: $C_{\max}/MİK$

$AUC/MİK$ klinik yanıtla korele

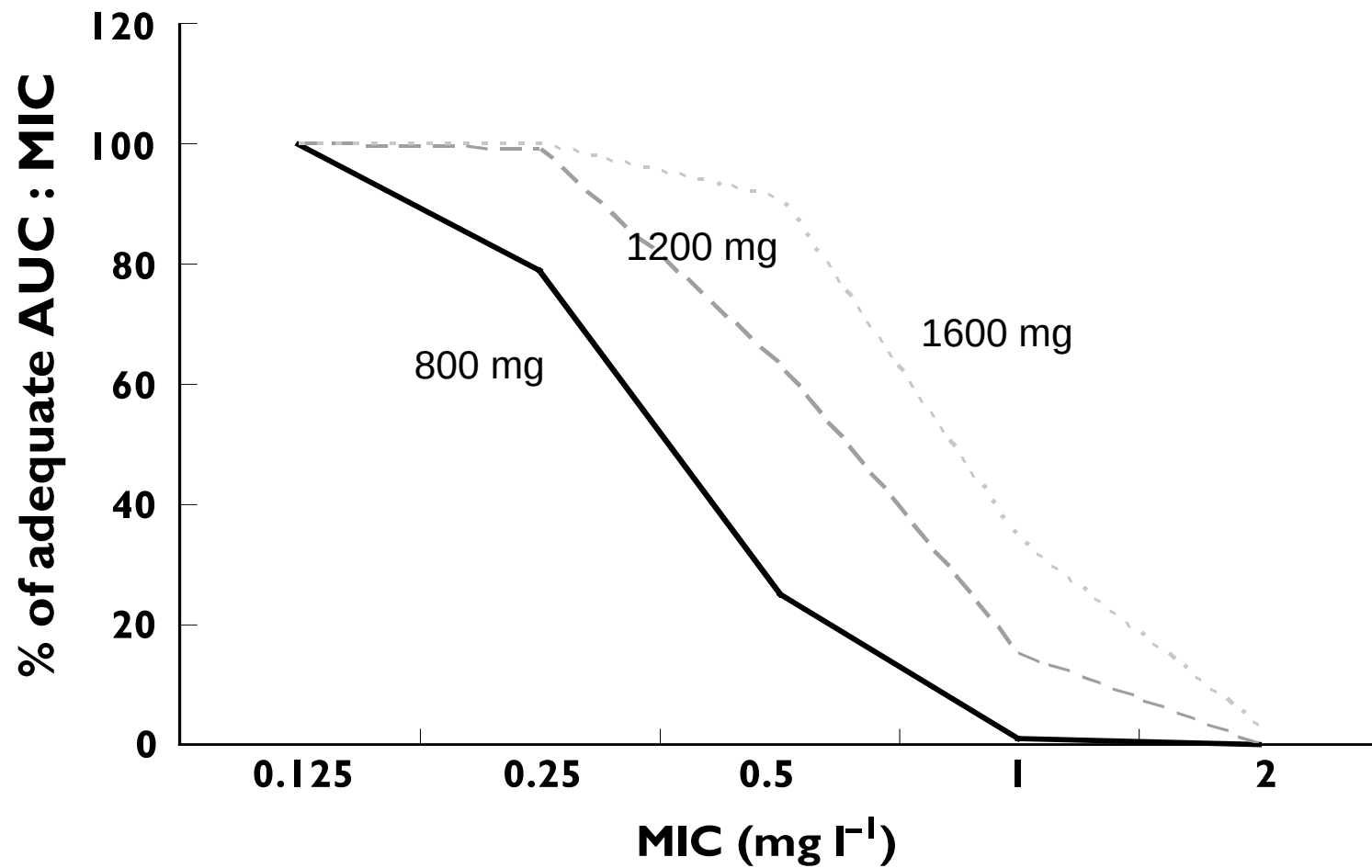
Siprofloksasin $AUC/MİK$

>125 ise mikrobiyolojik yanıt: %86 klinik yanıt: %82

<125 ise mikrobiyolojik yanıt: %26 klinik yanıt: %42

Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1073–81.

Siprofloksasin klirensi yaş ve kreatinin klirensi ile ilişkili

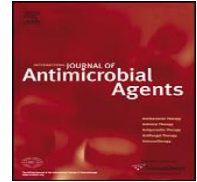




Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Ciprofloxacin use in critically ill patients: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches

Jean-Marie Conil^{a,b}, Bernard Georges^{a,b}, Anne de Lussy^a, Dalia Khachman^{c,d}, Thierry Seguin^a, Stéphanie Ruiz^a, Pierre Cougot^a, Olivier Fourcade^b, Georges Houin^c, Sylvie Saivin^{b,c,*}

70 YBÜ hasta

800 mg/gün siprofloksasin

MİK = 1 olan suşlarda; %10 olguda $C_{\max}/MİK > 8$

$AUC/MİK: 42.0 \pm 36$

Hastalar arası farklılık fazla

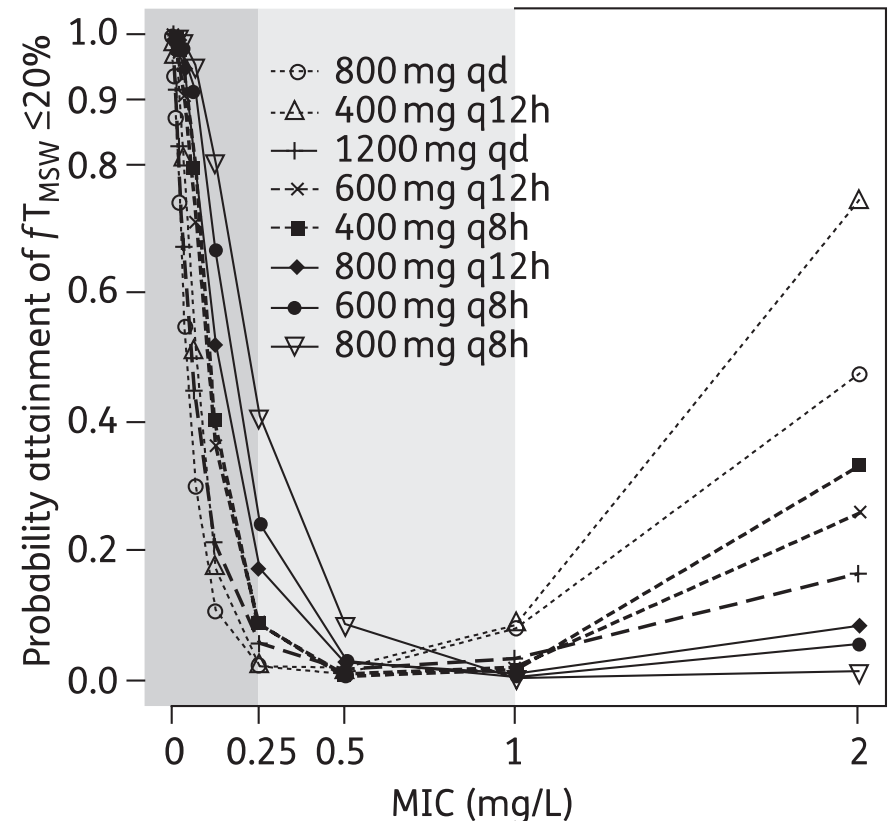
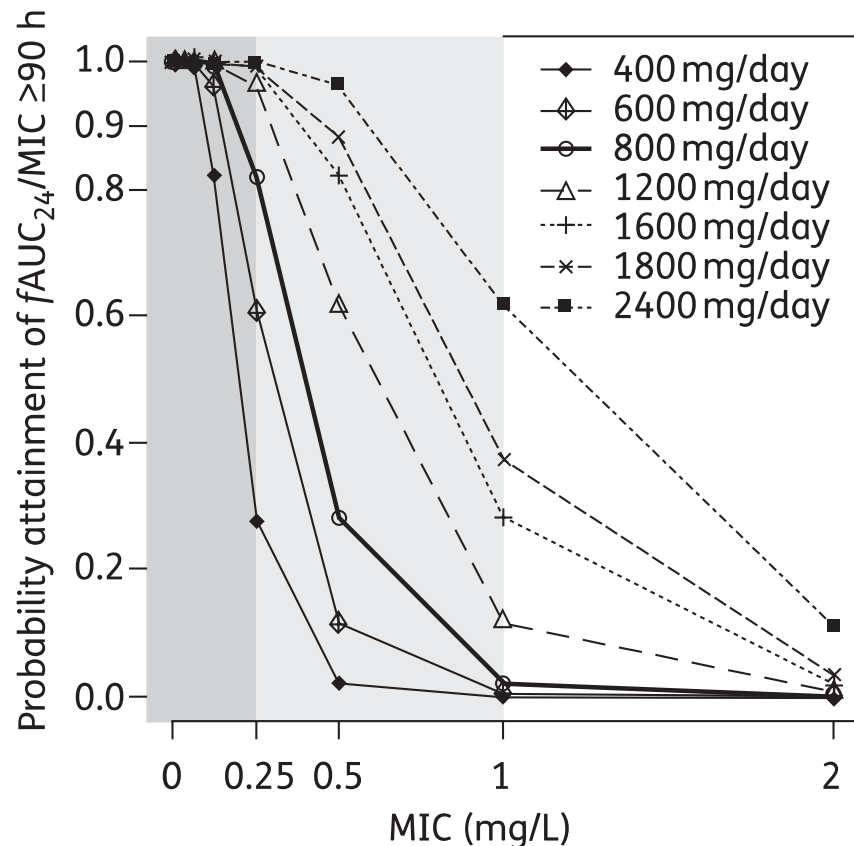
Düzey takibi yapılarak verilmeli

Optimizing ciprofloxacin dosing in intensive care unit patients through the use of population pharmacokinetic–pharmacodynamic analysis and Monte Carlo simulations

Dalia Khachman^{1–3}, Jean-Marie Conil^{4,5}, Bernard Georges^{4,5}, Sylvie Saivin^{3,5}, Georges Houin³, Pierre-Louis Toutain^{1,2} and Celine M. Laffont^{1,2*}

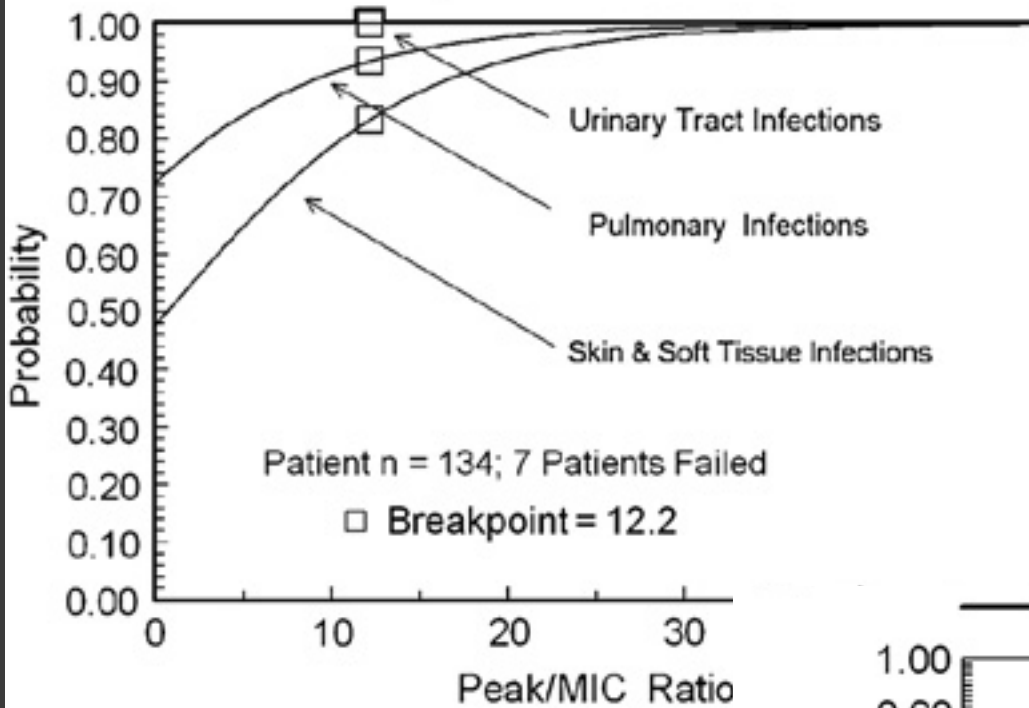
J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1798–1809

YBÜ, 102 hasta, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*



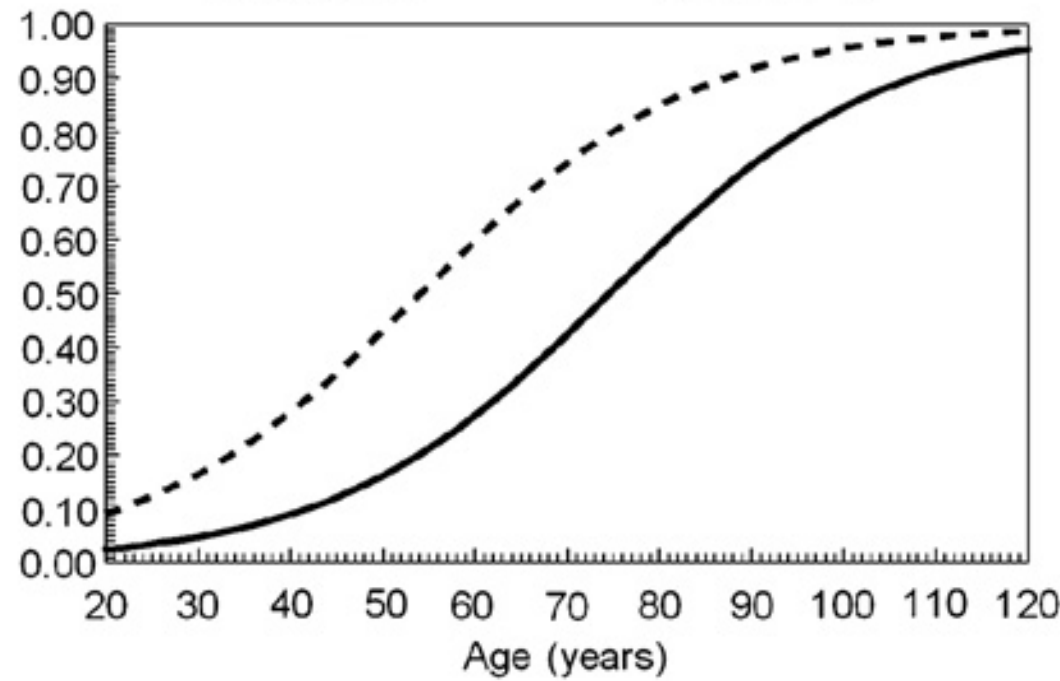
A

Levofloxacin Clinical Outcome Probability of a Successful Outcome



JAMA 1998;279(2):125-9

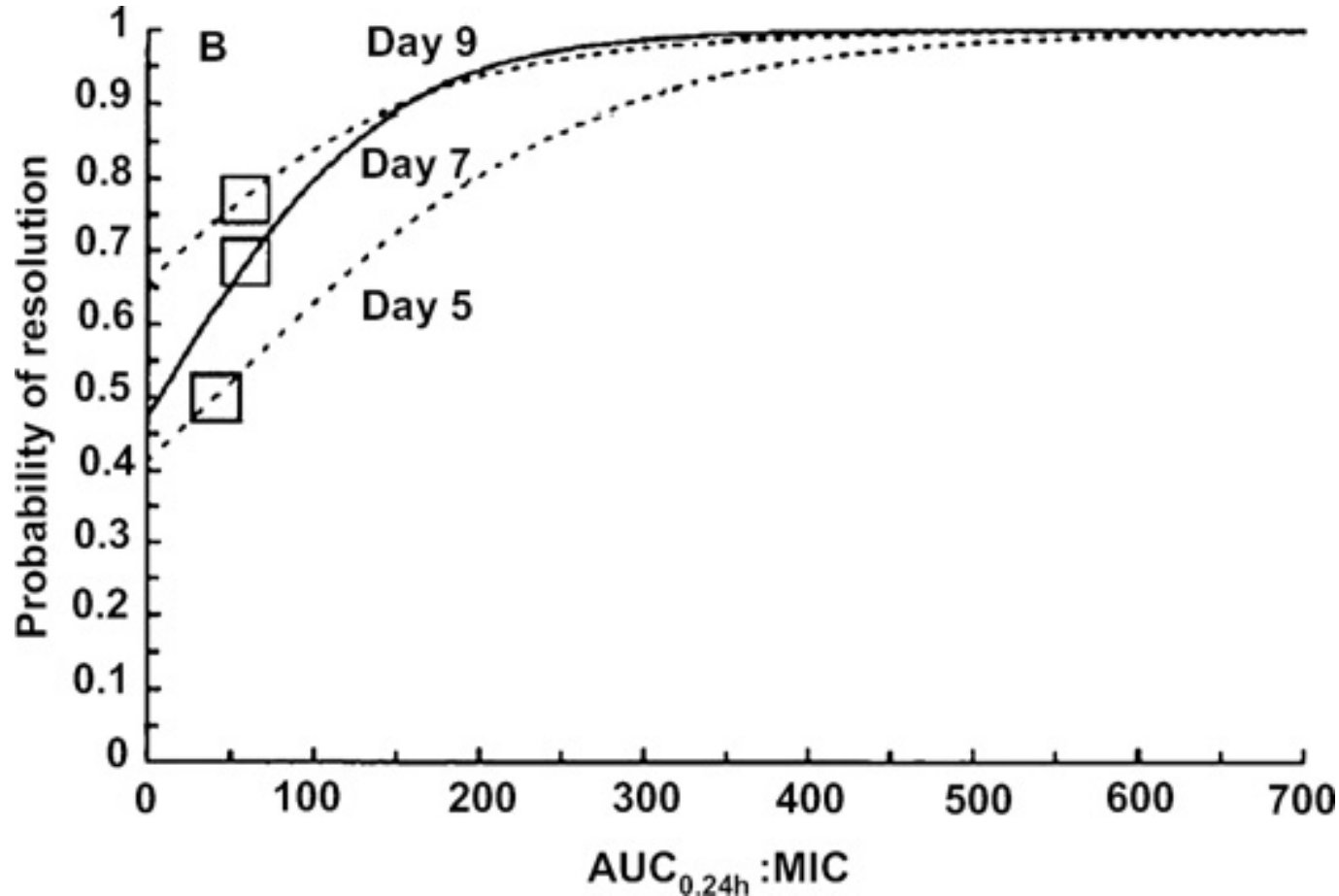
Probability of Organism
Persistence



J Infect Dis 2004;189(9):1590-97

AMİNOGLİKOZİD GRUBU ANTİBİYOTİKLER

Etkiyi belirleyen: AUC/MİK



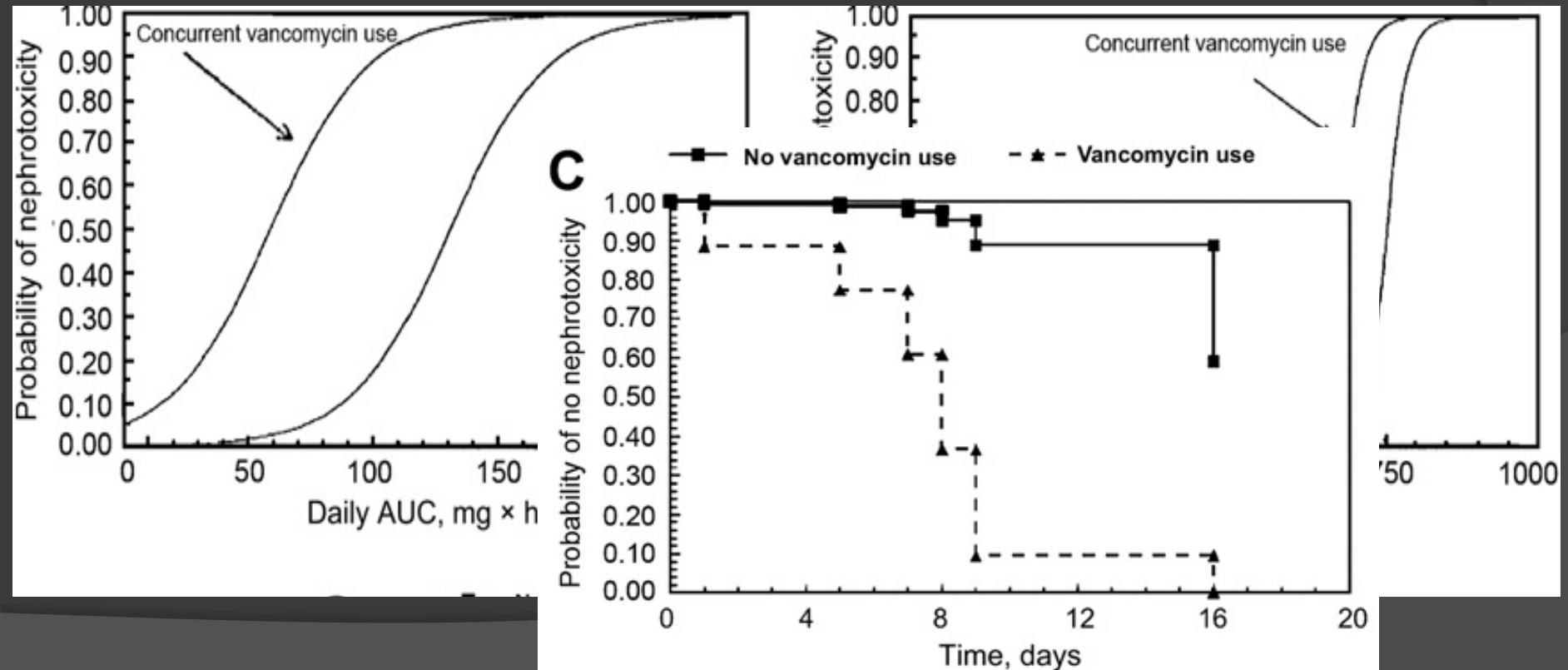
Yan Etki: Nefrotoksisite

AGA'ler glomerüllerden filtre olur

Proksimal renal tübüler epitel hücrelerine aktif transportla girer

Aktif transport doygunluğa ulaşabilen özelliğidir:

Günde tek doz verilmeli !



Dağılım hacmi ve Cre_{kl} AGA düzeyini belirler
Mutlaka vücut ağırlığına göre doz hesaplanmalı

Obez Hastalar;

Çoğunlukla çalışma dışında tutulan grup

Dağılım hacmi artar (kiloyla orantılı değil!), Cre_{kl} değişmez

Aminoglikozid doz hesabı ağırlığı:

$$ADHA = \text{İdeal VA} + 0.4 (\text{Aktüel VA} - \text{İdeal VA})$$

Yanık Hastaları;

Birinci faz: Dağılım hacmi ve Cre_{kl} azalır

İkinci faz: (48.saat-haftalar) Dağılım hacmi ve Cre_{kl} artar

Düzey takibi ile AGA verilmeli.

Travma Hastaları;

Genç, hiperdinamik hastalar

Dağılım hacmi ve Cre_{kl} genellikle artar

Düzey takibi ile yüksek dozda AGA verilmeli.

AGA'lar;

- ✓ Dirençli bakteri infeksiyonlarında
- ✓ Günde tek seferde
- ✓ Hastaya göre (V_d , Cre_{kl}) doz ve aralık ayarlanarak
- ✓ Düzey takibi yapılarak
- ✓ Yedi günden kısa kullanılabilir
- ✓ İnhalasyonla verilebilir???

VANKOMİSİN

Süre Bağımlı Antibiyotik: Sürekli İnfüzyon?

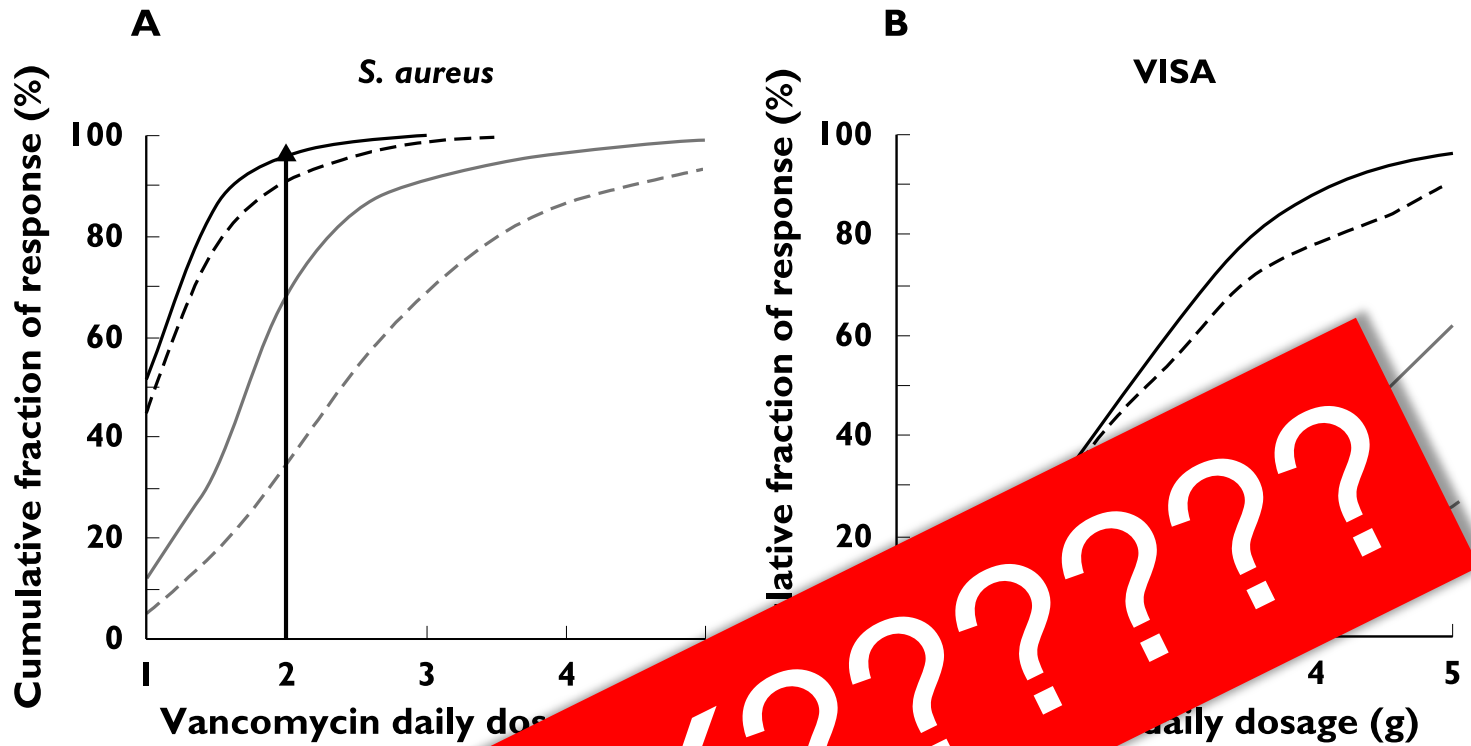
Etkiyi belirleyen: AUC/MİK, ≥ 400 olmalı!

191 YBÜ hastasından elde edilen veriler, MCS ile uyarlanmış

Vankomisin klirensi yaş ve Cre_{kl} ile ilişkili

Farklı yaştan farklı Cre_{kl} hasta grupları değerlendirilmiş:

65 yaş ve 60 ml/dk sınır alınarak 4 grup oluşturulmuş



< 65 yaş, $Cre_{kl} \leq 60$ ml/dk hedefe ulaşma olasılığı :% 33

≥ 65 yaş, $Cre_{kl} \leq 60$ ml/dk hedefe ulaşma olasılığı: % 95

%90 ulaşabilmek için gerekli doz:

< 65 yaş, $Cre_{kl} \leq 60$ ml/dk 2000 mg/gün $Cre_{kl} > 120$ ml/dk 4000 mg/gün

≥ 65 yaş $Cre_{kl} \leq 60$ ml/dk 1750 mg/gün $Cre_{kl} > 120$ ml/dk 3000 mg/gün



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Factors associated with inadequate early vancomycin levels in critically ill patients treated with continuous infusion

J.J. De Waele^{a,*}, I. Danneels^b, P. Depuydt^a, J. Decruyenaere^a, M. Bourgeois^c, E. Hoste^a

YBÜ'de takip edilen 126 hasta

< 65kg 1000mg, ≥ 65 kg 1500mg yükleme

2000 mg/gün sürekli infüzyon

48. ve 72. saatte vankomisin plato düzeyi ölçümü

Hedef: ≥ 15 mg/L (AUC/MİK>350)

Hedefe ulaşamama nedenleri araştırılmış

Ortalama Vankomisin Düzeyi:

2. gün: 19.32 ± 6.12 mg/L

3. gün: 21.08 ± 7.11 mg/L

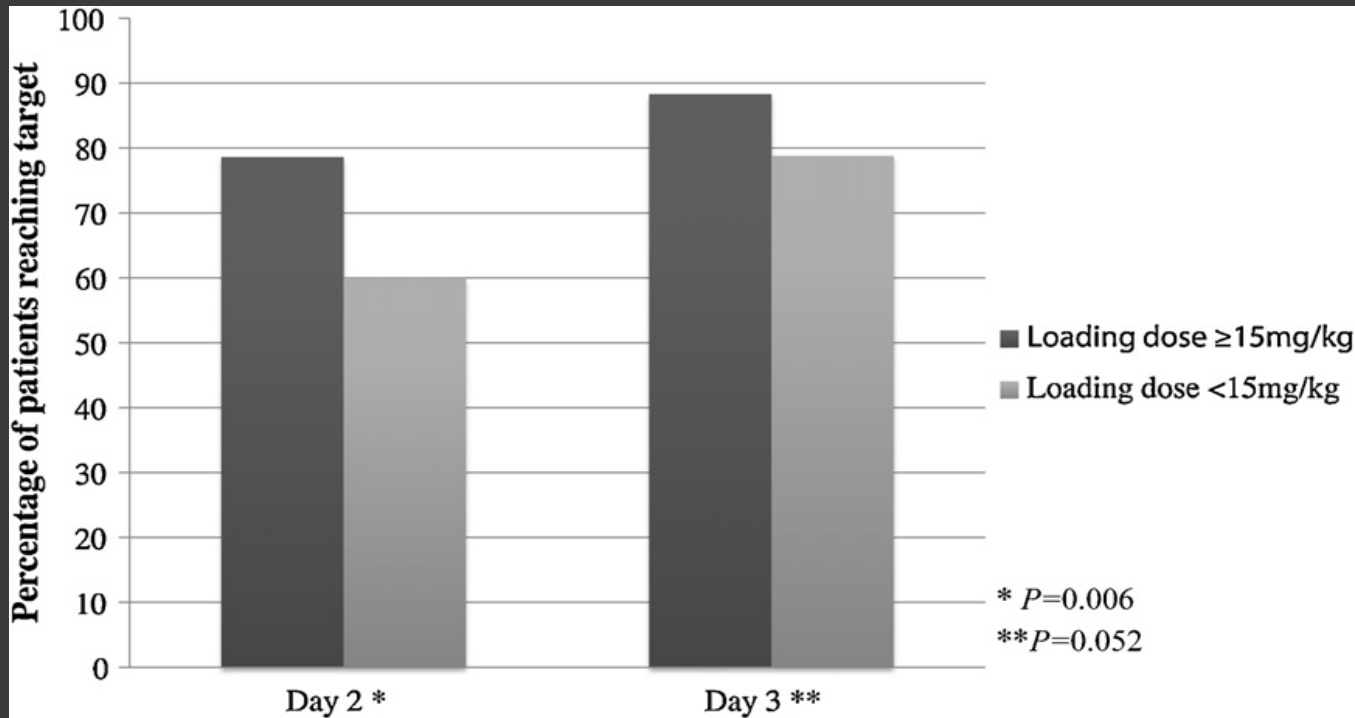


Table 3

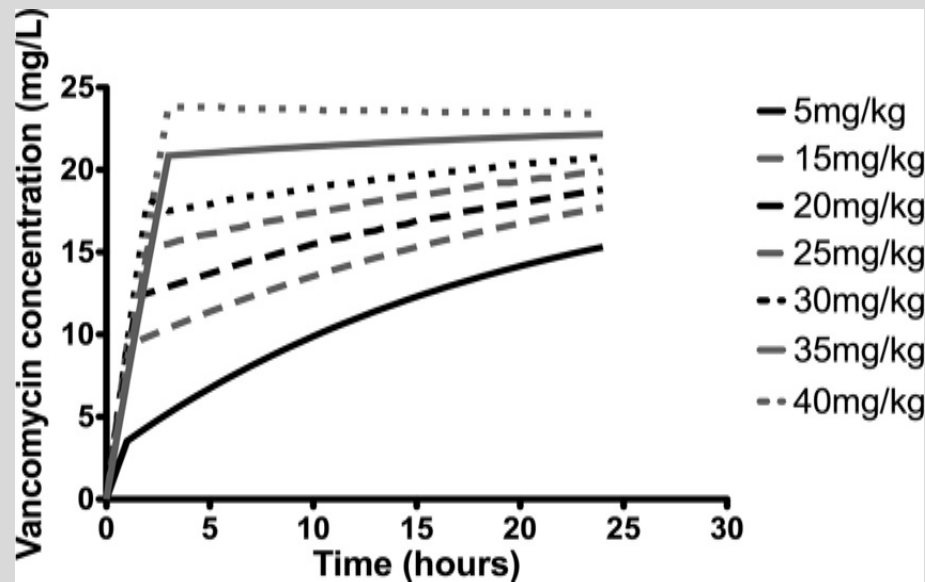
Factors associated with adequate early vancomycin levels.

	OR (95% CI)
Age (per year)	1.038 (1.012–1.064)
Sex (female)	4.221 (1.638–10.880)
Serum creatinine at start of vancomycin (per mg/dL)	7.071 (2.001–24.994)
Temperature at start of vancomycin (per °C)	0.528 (0.340–0.820)
Loading dose lower than recommended in VDP	0.399 (0.182–0.872)

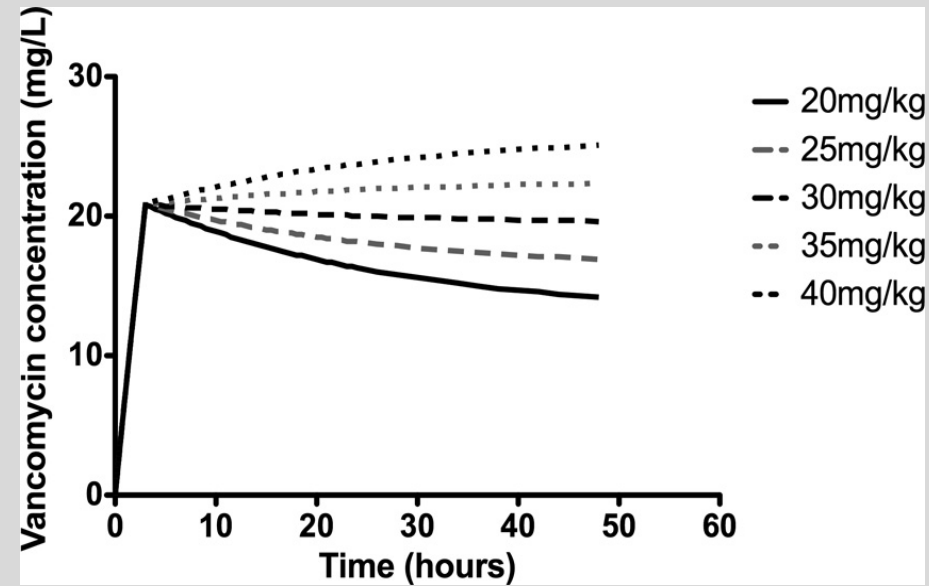
Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens[▽]

Jason A. Roberts,^{1*} Fabio Silvio Taccone,² Andrew A. Udy,¹ Jean-Louis Vincent,²
Frédérique Jacobs,³ and Jeffrey Lipman¹

YBÜ, 206 septik erişkin hasta verileri, MCS ile uyarlanmış



Yükleme dozu?



Cre_{kl} 100 ml/dk/1.73 m² idame dozu?

SONUÇ:

yükleme dozu kiloya göre (15-35 mg/kg)

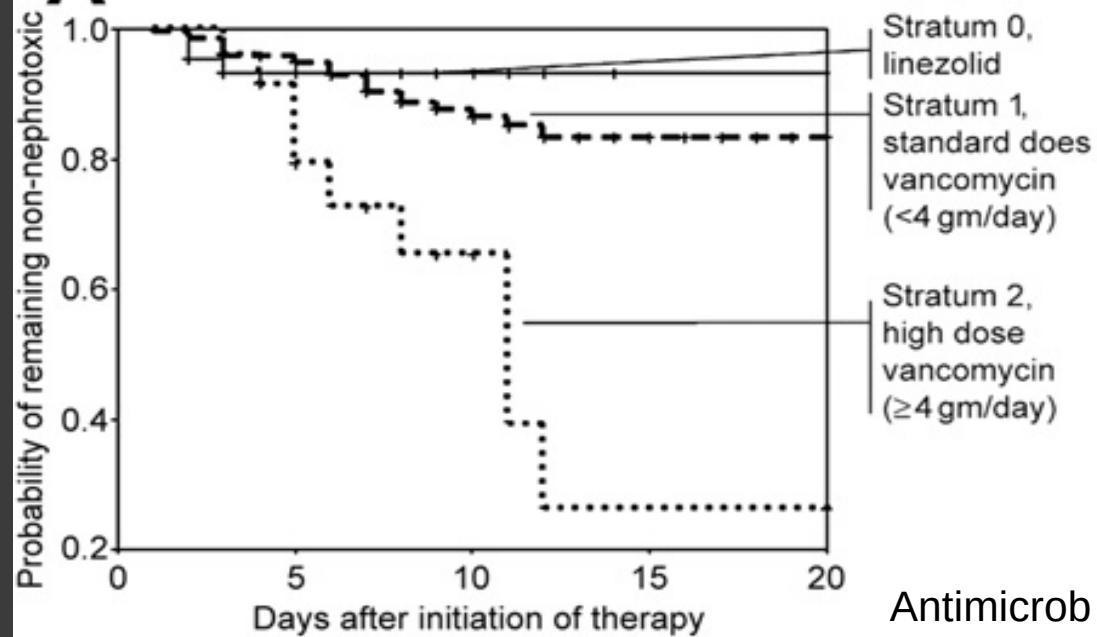
idame kreatinin klirensine göre (30-35 mg/kg/gün)

sürekli infüzyonla verilmeli !

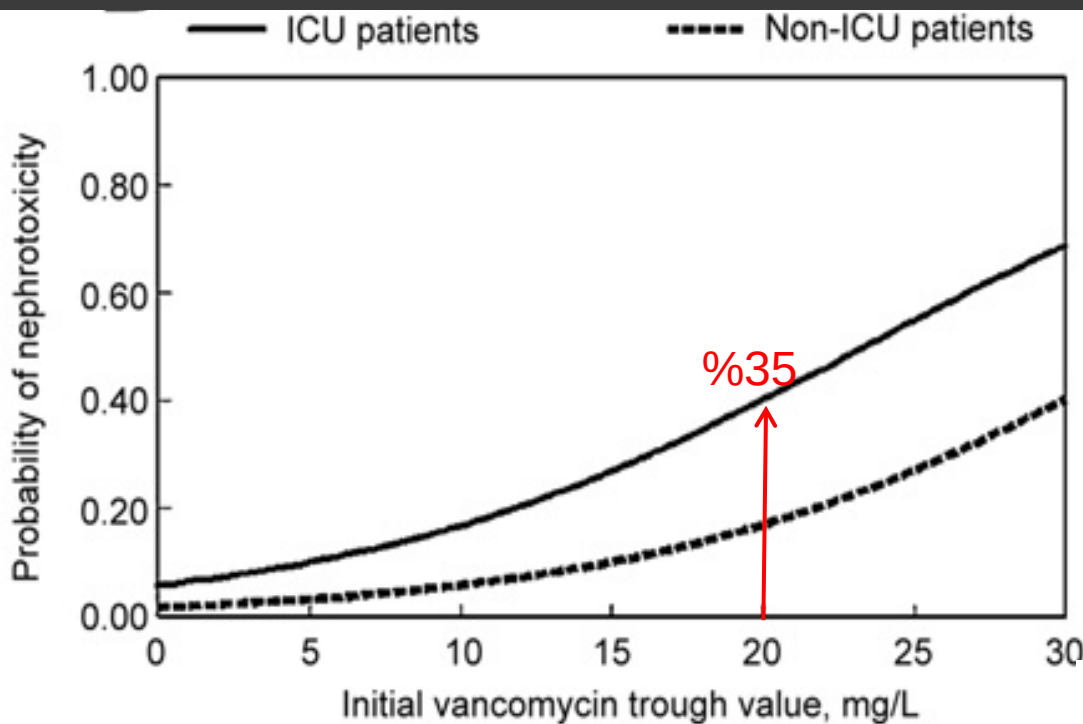
Plato düzeyleri 16.6-20 mg/L tutulmalı

Obezler, yaşlılar, renal replasman tedavisi alanlar DİKKAT!!!

Nefrotoksisite ?????



Antimicrob Agents Chemother 2008;52(4):1330–36



Clin Infect Dis 2009;49(4):507–14

POLİMİKSİN E (KOLİSTİN)

30 komponentten (Kolistin A ve Kolistin B ağırlıkta) oluşur
Kolistin methanasulfonat (CMS) kolistine dönüşür (aktif metabolit)
Etkinliği belirleyen Fd parametreler ? PK/PD yeni anlaşılıyor!

CMS'nin sürekli kolistine dönüşüyor olması ölçümü zorlaştırır
Proteine bağlanma, Kolistin A ve B için farklı: Aktif ilaç düzeyi?
Konsantrasyon bağımlı etki, AUC/MİK etkiyi belirliyor

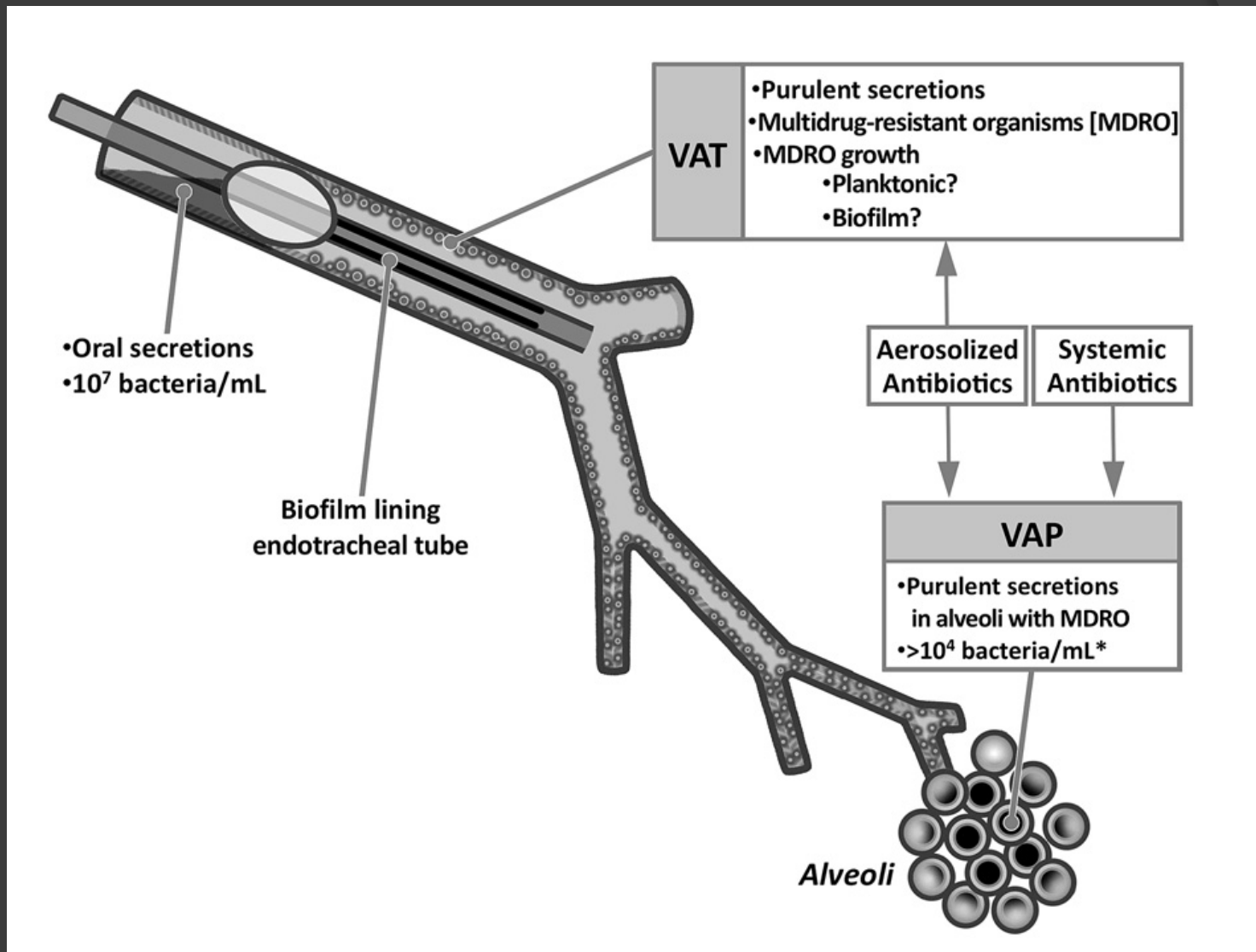
Öldürücü etki geç başlıyor
Mutlaka yükleme yapılmalı!

Kolistin Uygulaması:

1 x 300 mg yükleme dozunun ardından

$Cre_{kl} >70$ ml/dk	3 x 150-300 mg
Cre_{kl} 50- 70 ml/dk	2 x 150 mg
Cre_{kl} 30-50 ml/dk	2 x 125 mg
Cre_{kl} 10-30 ml/dk	2 x 75 mg
CAPD	1 x 150 mg
Diyaliz	2 x 75 mg
İntratekal	10 mg /gün

SOLUNUM YOLUYLA ANTİBİYOTİK UYGULAMASI



Balgamda, ekstraselüler sıvıda yüksek konsantrasyon

Kanda çok düşük-düşük konsantrasyon

Yüksek etki düşük yan etki

KİSTİK FİBROZİS:

Gentamisin

Amikasin

Lipozomal amikasin

Tobramisin

Aztreonam lizin

VİP:

Gentamisin

Amikasin

Sisomisin

Sefuroksim

Seftazidim

Vankomisin

Kolistin

İNHALASYON TEDAVİSİNDE SORUNLAR

Cihaza bağlı özellikler:

Mekanik ventilasyonun şekli

Nebulizerin özellikleri

Nebulizerin hacmi

Tidal völümün etkisi

Nemlendirmenin etkisi

İlaca Bağlı Özellikler:

Partikül boyutu

Yağda çözünürlük

Solüsyonun akışkanlığı

pH değeri

Osmolalitesi

Yüzey gerilimi